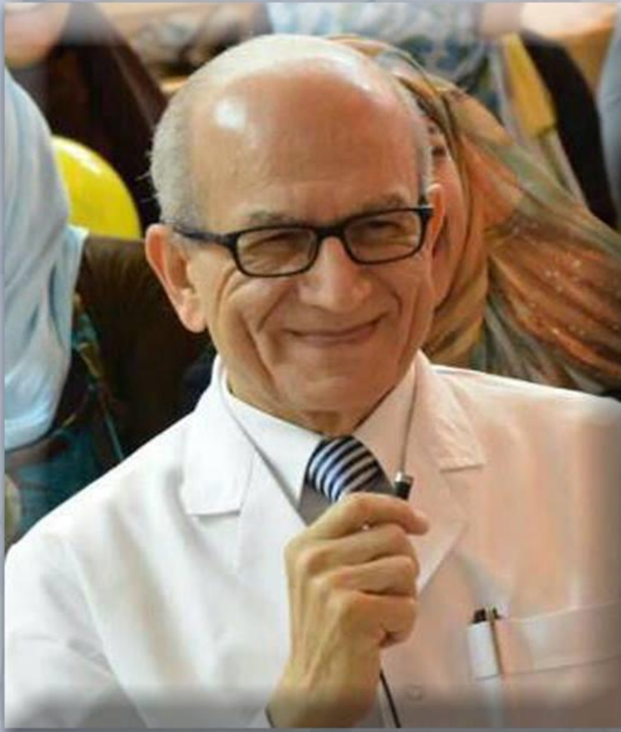
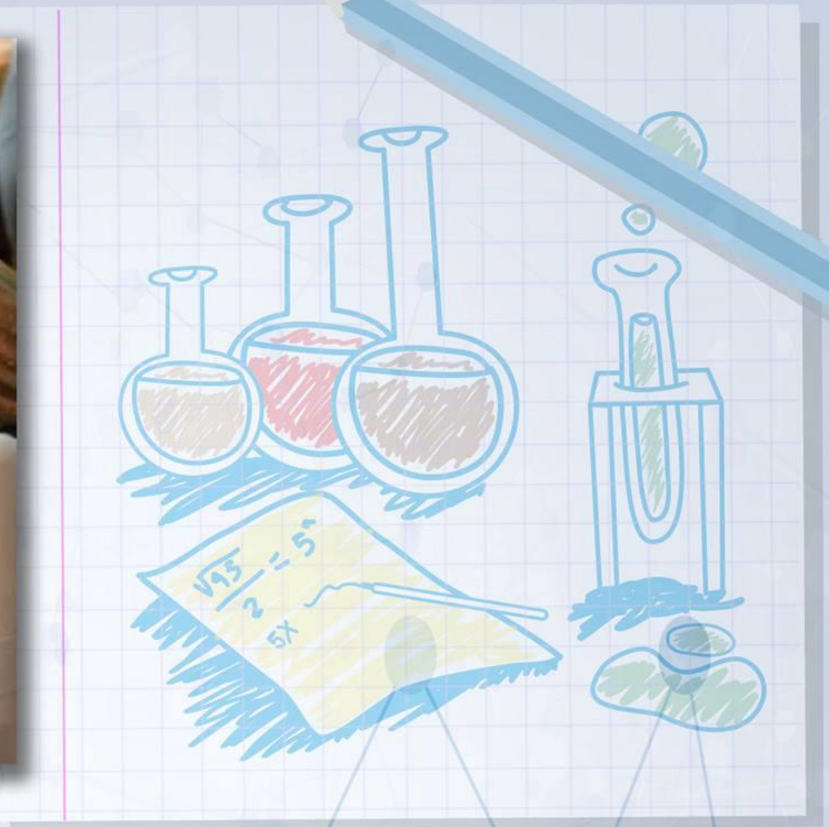




BIOCHEMISTRY

Prof/ Rasheed Bahgat

Charpohydrate Metabolism

Blood glucose – hyperglyciemia – glucosuria

Medical Sha5bta
KASR ALAINY
CAIRO UNIVERSITY - FACULTY OF MEDICINE

2ndYear

VISIT…

LANZAROTE Caliente.com

بدأنا المرة السابقة الكلام عن factors regulate blood glucose و قسمناهم الي مجموعتين: tissues & hormones و عملهم متكامل لان الـ function of the tissues is regulated by hormones بدأنا بالـ tissues و اتكلمنا عن الـ GIT و الـ Liver و هنتكلم عن...

3) Role of kidney:

في الـ fasting state:

الـ kidney بتعمل gluconeogenesis و ممكن تعمل بردو glycogenolysis بس في حدود قليلة و الاتنين بيزودوا الـ blood glucose و خصوصا during prolonged fasting انما في الـ short term fasting مبتلحقش تعمل gluconeogenesis لكن الـ liver هو اللي بيعمل كدة في الحالة دي.

و قولنا كمان ان المريض بالـ renal failure بيكون عنده hypoglycemia اذا صام لمدة طويلة.

في الـ fed state:

الـ kidney تاخد الت glucose من الدم و تخزنه على هيئة glycogen او تعمله oxidation او glycogenesis ، و قلنا قبل كدة ان الـ kidney لا تسمح للـ glucose انه ينزل في الـ urine تعمله re-absorption طالما مستوى الـ glucose في الدم لا يتعدى 180 mg/dl (threshold) لو تعداه ينزل في الـ urineعشان ميعلاش اوي.



4) Role of adipose tissue:

في الـ fed state:

بيعمل uptake of glucose عن طريق Glut 4 transporter و بيعمل oxidation و بيعمل lipogenesis. و الـ oxidation بتكون جزئيا to supply energy و جزئيا عشان الـ lipogenesis لان احنا قلنا انه عشان ابني fat لازم اكسر الـ glucose.

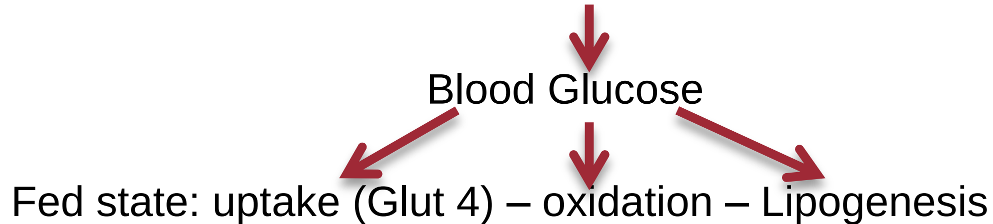
في الـ fasting state:

بيساعد على gluconeogenesis بطريقة مباشرة ان الـ glycerol part of lipids is substrate for gluconeogenesis فهو بيكسر الـ lipid الى glycerol و F.A. .

و بطريقة غير مباشرة ان الـ F.A. لما تروح للت tissues بتستخدمها في انتا الت energy و كدة وفرنا الـ glucose على قدر الامكان و لما الـ F.A. يحصلها oxidation في الـ liver ينتج NADH & ATP و الاتنين مهمين جدا للـ gluconeogenesis

(لو عندي 2 pyruvate محتاج اعمل منهم glucose فانا محتاج 6ATP & 2NADH)

Fasting state: lipolysis helps gluconeogenesis in the liver by suppling glycerol & F.A.



- Glycerol → substrate for gluconeogenesis
- F.A. → spares glucose oxidation in tissues

ATP → Required for gluconeogenesis
NADH ↗

5) Role of muscles:

<u>في الـ fasting state</u>:

release alanine و دة واحد من الـ amino acids لأن الـ muscles تعتبر مخزن لبروتين و قلنا اهم source للـ gluconeogenesis البروتينات بتاع الـ muscles و الـ alanine بعد كدة يروح للـ liver و يحصل gluconeogenesis و ازود blood glucose.

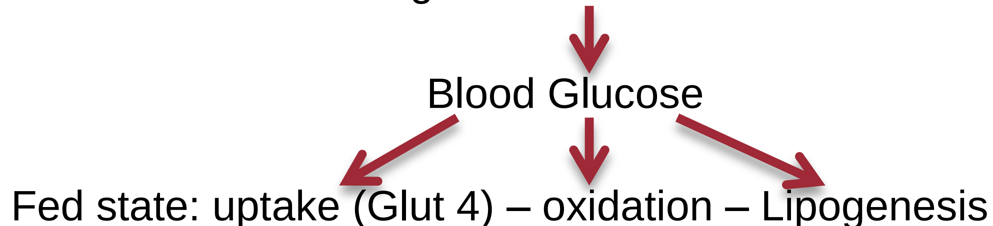
الـ muscles بتستعمل الـ F.A. و الـ ketone bodies كمصدر للـ energy و بالتالي توفر الـ glucose اثناء الصيام.

<u>في الـ Fed state</u>:

ايضا يحدث uptake of glucose by Glut 4 و تعمله oxidation و تعمل glycogenesis .. هل الـ glycogen اللي انا خزنته دة في الـ muscle ممكن يعطي blood glucose اثناء الـ fasting؟

لا، لانه معنديش glucose 6-phosphate في الـ muscle و لكن في طريقة غير مباشرة عن طريق Cori cycle.

Fasting state: 1- Release alanine which ia a substrate for gluconeogenesis in liver.
2- oxidize F.A. & ketone bodies to spare glucose oxidation.



و دلوقتي ننقل للكلام عن ***Hormonal regulation of Blood glucose***

و دول بنقسمهم الى مجموعتين..

1) Hypoglycemic: Insulin

و دة الوحيد اللي بيقلل الـ blood glucose.

2) Hyperglycemia = anti-insulin hormones

glucagon – epinephrine – glucocorticoids (cortisol) – GH – thyroid hormones

نشوف بقى كل واحد فيهم بيعمل ايه و دة كله كلام قديم قولناه قبل كدة:

1) Insulin:

- بيقلل كل الحاجات اللي تزود الـ blood glucose

بيقلل ↓ glycogenolysis , gluconeogenesis & lipolysis

لما درسنا كل pathway من دول عرفنا الطريقة، و هنعرف ازاي يقلل lipolysis بعدين.

- بيزود كل العوامل اللي تساعد على استهلاك الجلوكوز

بيزود ↑ uptake , oxidation , glycogenesis & lipogenesis

و ايضا عرفنا كل دة قبل كدة.

2)

1- Glucagon & Epinephrine:

تأثيرهم متشابه الى حد كبير، بيقللوا استهلاك الجلوكوز و بيزودوا الـ ↑ blood glucose level

بيزود glycogenolysis , gluconeogenesis & lipolysis

↓

بيقلل uptake , oxidation , glycogenesis & lipogenesis

بالاضافة الى ان الـ insulin secretion ↓ → epinephrine

2- Glucocorticoids & GH:

تاثيرهم متشابه.. بيزودوا الـ blood glucose

بيزود ↑ gluconeogenesis & lipolysis

بيقلل ↓ uptake & oxidation

3- Thyroid hormones:

تأثيرها انها معاكسة لكل اللي فاتو اللي بيعملوا الـ blood glucose.. ازاى؟

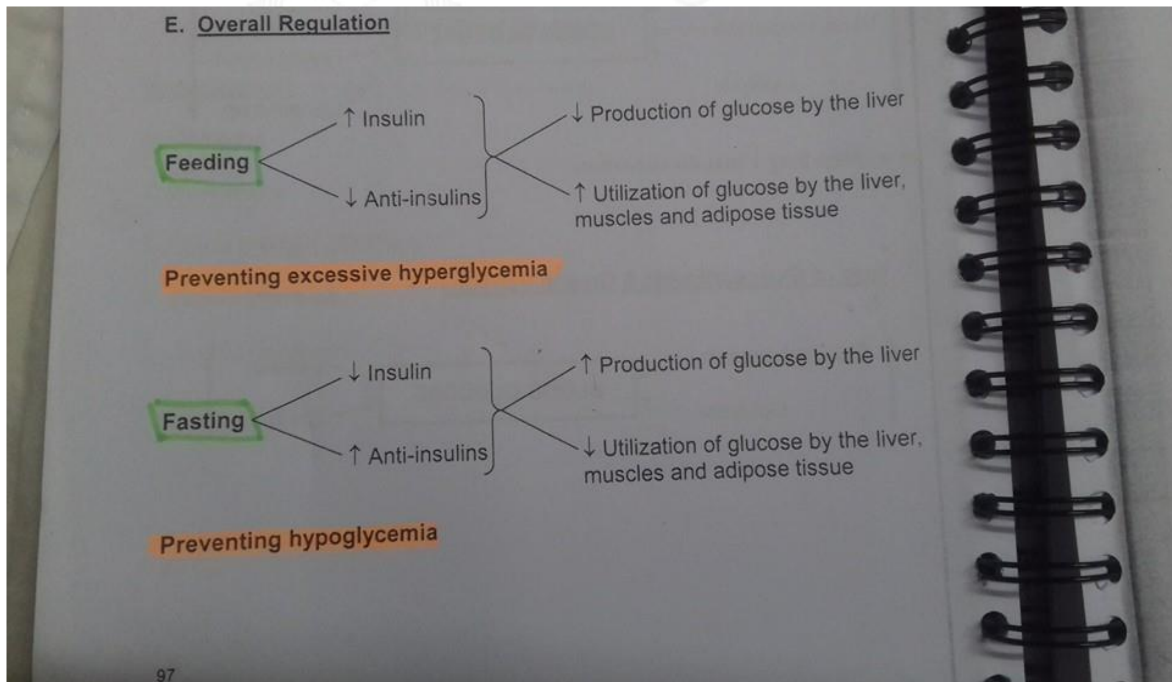
بتساع العوامل اللي بتضيف glucose على الت blood و معاهم حاجة جديدة مقولنهاش قبل

كدة (Absorption)
الوحيدة اللى ليها تأثير عالـ absorption
و من ناحية استهلاك الت glucose بيعمل حاجة تانية انه بيقلل الـ glycogenosis و الـ lipogenesis و بيعمل inactivation of insulin
بيزود ↑ absorption, glycogenolysis, gluconeogenesis & lipolysis
و بيزود ↑ uptake & oxidation

بس بيقلل ↓ Glycogenesis & lipogenesis

فالنتيجة النهائية هي Hyperglycemia

overall regulation: diagram page 97



GLUCOSURIA

معناها مختلف عن الـ **glycosuria**: any sugar in urine
اما الـ **glucosuria**: glucose in urine
و لازم الـ sugar in urine يكون كميته 30mg/dl فاكثر، لأن الـ detectable level اقل من كدة مقدرش اعمله detection بالطريقة العادية اللي هي Benedict test & Fehling test و بالشرايط دلوقتي لان الـ tests دي متعبة و طويلة.
ميزة Benedict test & Fehling test: انب باقدر اعمل detect لكل الـ sugars اللي

في الـ urine لانهم non-specific .
أما الشريط ميزته: انه بيـ detect الـ glucose فقط.. ليه؟!
لأنه بيعتمد على انزيم اسمه glucose oxidase موجود فيه بيأكسد الـ glucose الى gluconic و يطلع H_2O_2 دة بيغير لون مادة معينة و تغيير اللون دليل على وجود الجلوكوز فقط.
لكن في عيب في الشريط: انه احيانا يعطي negative result (false) لو كان في vitamin C كتير في الـ urine و دة لو واحد عنده vit. C كتير او بياكل برتقال او موالح كتير لأن vit. C هيكسر الـ H_2O_2 اللي طلع من الـ glucose oxidation و لذلك دلوقتي بيحطوا جزء بيـ detect vit. C في الشريط.

1) Hyperglycemia:

(blood glucose ≥ 180mg/dl) in diabetes mellitus, epinephrine & alimentary يعني ليه علاقة بالاكل.. و دة في حالة لو الـ stomach فضت بسرعة الـ glucose يتنقل بسرعة الـ intestine و يمتص بسرعة و يعلى الـ blood glucose.
طب و الـ epinephrine دة ليه ؟!
لأنه زي ما قلنا انه بيزود الـ blood glucose بالطرق اللي قلناها من شوية و لكن بينزل في الـ urine لما يزيد جدا و دة بيحصل during stress
++stress → ++epinephrine → hyperglycemia → glucosuria
و ممكن ايضا الـ tumors تزود الـ epinephrine...
(tumor in adrenal medulla "pheochromocytoma")
ملحوظة؛ لو واحد تعرض لـ stress لمدة طويلة ممكن يبقى diabetic نتيجة الـ epinephrine يعمل hyperglycemia و دي شائعة بين الناس المصابة بالسكر.

2) Renal glucosuria:

و هنا الـ blood glucose بيكون اقل من 180mg/dl و دة بيحصل
1- في حوالي 20% of pregnant women و بيكون normal
ملحوظة؛ دايما الحامل بنعملها مرة في الشهر اختبار للـ urine و دة هيوضح هل في glucosuria و لا لا ، و ايضا هل في albuminuria و لا لا و دي حاجة خطيرة بتعمل toxemia.
لو لقينا glucosuria عند الحامل لازم تتأكد ان في diabetes و لا لا.. لأن الطبيعي في 20% منهم عندهم glucosuria و دة لأن الحمل بيوطي الـ renal threshold.
2- في ايضا ناس مولودة كدة congenital renal glucosuria و اسمها كمان (Diabetes innocence) _مكتوبة غلط في كتاب القسم صلحوها_
ملحوظة؛ diabetes معناها زيادة حجم البول حتى لو مفيش glucose و innocence يعني بريئة من ان يكون سببها diabetes لانها في الطفل منذ الولادة.
طيب ليه عندي low renal threshold في حالة الـ congenital renal glucosuria؟

لانه عندي نقص في Glut 2 في الـ kidney.

3) acquired renal disease as in nephritis & nephrosis → severe proteinuria

4) Phlorhizin:

inhibition of sodium dependent glucose transporters (SGLT-1 & SGLT-2) و بالتالي يمنع امتصاص الجلوكوز من الـ intestine و يمنع اعادة امتصاص الـ glucose للـ blood من الـ kidney فيحصل glucosuria

و دة يعتبر نوع من الـ experimental glucosuria

FRUCTOSURIA – GALACTOSURIA – PENTOSURAI

1) Alimentary:

و دي قولنا لما بناخدهم كتير في الاكل و لأن ليهم lower renal threshold بينزلوا في الـ urine.

2) Metabolic:

in case of enzyme deficiency…

fructosuria → fructo-kinase & aldose B deficiency
galactosuria → galacto-kinase & uridyl-transferase deficiency
pentosuria → L-xylulose reductase deficiency (of uronic acid pathway)

LACTOSURIA

و دي حالة rare جدا...

و بتحصل امتى؟ في الـ late pregnancy & lactation.

ليه؟

لأن في الحالتين دول الـ mammary gland بتصنع lactose و جزء منه ممكن يهرب للدم من الـ gland و الـ renal threshold بتاعه واطي ممكن ينزل في الـ urine يبقى لو عملت Fehling test ممكن يعمل lactosuria و للتاكيد نستعمل الشريط.

لو الـ Fehling → positive و الشريط --> negative تبقى هى lactosuria و مش diabetes.

HYPOGLYCEMIA

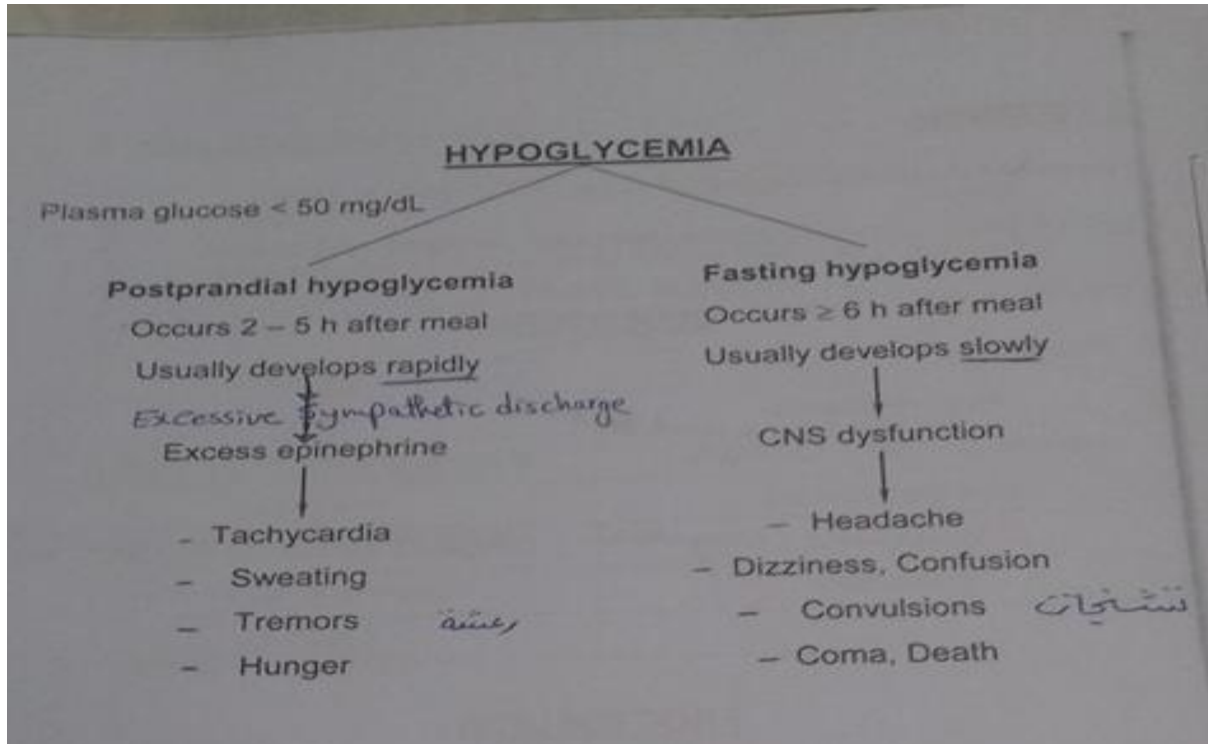
plasma glucose < 50mg/dl

1) post prandial hypoglycemia:

بعد الاكل مباشرة بـ (2:5 h) بتحصل rapidly.

2) fasting hypoglycemia:

بعد الاكل باكثر من (≥6 h) بتحصل slowly.



هنبدأ بالـ **post prandial hypoglycemia**

1) Alimentary hyper-insulinism:

و دة سببه Gastrectomy و Gasterojejunonstomy و دول بيحصلوا لو المريض عنده peptic ulcer مش بتخف بالدوا.. نشيل جزء من الـ stomach و نوصلها بالـ jejunum في الـ intestine و بالتالي مفيش pyloric sphincter و دة اللي كان بينظم خروج الاكل للـ intestine و يحص rapid gastric evacuation فتؤدي الي hyperglycemia جامدة و الـ insulin يزيد جدا فالـ blood glucose ينزل جامد بعد كدة.

2) Idiopathic (reactive) hypoglycemia:

دي سببها غيرمعروف بعد ما ياكل carbohydrate يحصله hypoglycemia مباشرة بعدها بـ 3:4 h.

3) Enzyme Deficiency:

نتيجة نقص Aldolase B في الـ fructose metabolism و نقص Gal. 1-P uridyl transferase في الـ galactose metabolism و قلنا سببها.. و بتحصل لما ياكل fructose & galactose كتير.. و بتحصل بعدها بساعات قليلة 2:5 h.

I. Postprandial Hypoglycemia: 2 – 5 h after meal

Disease	Cause	Precipitating Factor
Alimentary Hyperinsulinism	Gastrectomy (peptic ulcer) Gastrojejunostomy ~~Vagotomy~~	Rapid gastric emptying → hyperglycemia → hyperinsulinism
Idiopathic Alimentary Hypoglycemia	Unknown	Ingestion of carbohydrates
Enzyme Deficiency	Aldolase B Gal 1-P uridyltransferase	Ingestion of sucrose or fructose Ingestion of lactose

Fasting hypoglycemia: و دي نوعين

1) over utilization of glucose:

1- with hyper-insulinism:

- جرعة زيادة من insulin injection و دي بنسميها induced.
- الـ B-cells كبرت في الحجم او tumors و دي بنسميها corganic.
- في الاطفال حديثي الولادة اللي أمهاتهم diabetic و دي بنسميها functional.

ازاي؟! انها تكون مبيتعالجش طفلها لازم يجيله hypoglycemia

ليه؟! لأن الـ glucose الكتير اللي عندها دة هيروح للطفل و هيزود الـ B-cells في الـ pancreas في الـ fetus فبعد الولادة هيعمل insulin كتير و بالتالى hypoglycemia.

2- with normal insulin level:

- في للـ large tumors لأن عموما الـ tumors بتستهلك جلوكوز اكتر من الطبيعي بكتير لانها بتعمل division كتير و بتعمل glycolysis كتير جدا لانها بتعتمد عليه بس مش بتكمل بعد كدة في تحويل الـ pyruvate الى acetyl-Co. A و الباقي..........

و بالتالي يطلع كمية قليلة من الـ ATP (2 ATP) فقط بالـ glycolysis و لذلك بيعمله كتير جدا حوالي 15 مرة لتعويض نقص الـ energy و بيحصل hypoglycemia و خصوصا ان الـ tumor بيكون large.

- و ايضا بسبب Defect in F.A. oxidation لأن الـ energy اللي كنت باخدها من الـ F.A. هاضطر اخدها من الـ glucose.

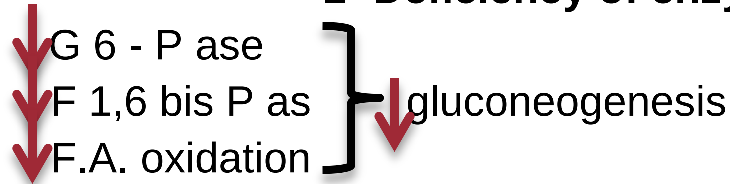
2) Imparied production of glucose:

1- Deficiency of Anti-insulin hormones:

مش باقدر اعمل gluconeogenesis و سببها

- Adreno cortical insufficiency
- Anterior pituitary insufficiency (ACTH-GH-TSH)
- Hypothyroidism

2- Deficiency of enzymes:



3- Liver Diseases:

hepatic congestion – acute hepatitis – Liver cirrhosis.

4- Renal Diseases:

advanced chronic renal failure

لأن الـ kidney بتعمل gluconeogenesis.

5- Drugs:

Alcohol – sulfonamides – propranolol – salicylates.

